



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

پایان نامه

جهت دریافت درجه تخصصی پزشکی در

زنان و زایمان

بررسی نقش تجویز آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی در زنان با سونوگرافی
دایتر غیر طبیعی شریان رحمی

استاد راهنما: خانم دکتر فریده موحد

استاد مشاور: خانم دکتر فاطمه لالوها

و

خانم دکتر طلعت دباغی قلعه

و

دکتر سید رضا معین الدین

و

دکتر زهره یزدی

نگارش: زینب رضایی مجد

سال تحصیلی 93- 1392



پاسکزار کسافی، مسم که سرآغاز زندگی من، مستند از یکی زاده می‌شوم و از یکی جاودانه، استادی که سپیدی را بر تنه سیاه

زندگیم نگاشت و مادی که تاری مویی از او پای من سیاه ماند... ..

تقدیم به مقدس ترین واژه دلفت نامه می دلم

مادر مهربانم که زندگی را می‌یون مهر و عطوفت آن میدانم... ..

پدرم، مهربانی مشق، بردبار و حامی... ..

همسرم که نشانه لطف الهی در زندگی من است... ..

خواهرم همراه همیشگی و پشتوانه زندگیم... ..

سرمایه زندگی پسرم، سامیار عزیز... ..

4	فهرست
6	چکیده فارسی
7	چکیده انگلیسی
8	فصل اول : بیان مساله
9	تعاریف
12	پاتوفیزیولوژی
13	پیش بینی
15	پیشگیری
15	درمان
17	اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS)
17	هدف اصلی طرح (General Objectives)
18	اهداف فرعی
20	اهداف کاربردی
21	فرضیه ها
22	فصل دوم: بررسی متون
26	فصل سوم: روش اجرا
28	معیار ورود
28	معیار خروج
29	حجم نمونه
29	ملاحظات اخلاقی
30	محدودیت های پژوهش
30	جدول متغیرها
31	فصل چهارم: یافته ها
35	نمودارها
35	1. نمودار میانگین سنی بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما
36	2. نمودار میانگین BMI بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما

36.....	3. نمودار مقایسه ی فشار خون سیستولیک اولیه بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
36.....	4. نمودار مقایسه ی فشار خون دیاستولیک اولیه بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
37.....	5. نمودار مقایسه شیوع پره اکلامپسی بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
37.....	6. نمودار مقایسه شیوع پره اکلامپسی خفیف بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
38.....	7. نمودار مقایسه شیوع پره اکلامپسی شدید بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
38.....	8. نمودار مقایسه زایمان پره ترم زیر 37 هفته بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
39.....	9. نمودار مقایسه زایمان پره ترم پره اکلامپسی بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
39.....	10. نمودار مقایسه ی علل سزارین در دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
40.....	11. نمودار مقایسه IUGR بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
40.....	12. نمودار مقایسه آپگار دقیقه 1 بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
41.....	13. نمودار مقایسه آپگار دقیقه 5 بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما.
42	بحث
47	نتیجه گیری
48	پیشنهادهات
49	منابع و مآخذ.

چکیده

سابقه و هدف: پیش گیری از پره اکلامپسی اهمیت زیادی در کاهش مرگ و میر مادر و نوزاد دارد. این مطالعه به منظور بررسی تأثیر تجویز آسپرین در پیش گیری از پره اکلامپسی در زنان پرخطر و داراي یافته های غیرطبیعی داپلر شریان رحمی انجام شده است.

مواد و روش ها: با انجام يك کارآزمایی بالینی زنان با بارداری تک قلو مراجعه کننده به بیمارستان کوثر قزوین در معرض خطر پره اکلامپسی در هفته های 11-15 حاملگی تحت سونوگرافی داپلر عروق رحمی قرار گرفته و در صورت وجود یافته غیرطبیعی داپلر وارد مطالعه شده و به طور تصادفی 100 نفر در دو گروه تجربی و دارونما (هر گروه 50 نفر) وارد شدند. برای گروه تجربی روزانه 80 میلیگرم از هفته 14 تا 16 حاملگی آسپرین تجویز شد. دو گروه تا بعد از زایمان پیگیری و عاقبت حاملگی از نظر بروز پره اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی جنین، زایمان زودرس، آپگار دقیقه اول و پنجم، نوع زایمان و وزن نوزاد بررسی گردیدند.

نتایج: بر اساس یافته های مطالعه، بروز پره اکلامپسی در گروه تجربی و گروه دارونما، تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p=0.3$)، همچنین بین دو گروه تفاوت آماری معنا داری از نظر وزن هنگام تولد و زایمان و سن حاملگی هنگام زایمان وجود نداشت.

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد تجویز آسپرین در هفته های 14 تا 16 بارداری برای افراد در معرض پره اکلامپسی نمی تواند باعث کاهش بروز پره اکلامپسی شود؛ لذا نمی توان از آن به عنوان يك روش پیش گیری از پره اکلامپسی در افراد پرخطر با یافته های غیرطبیعی سونوگرافی داپلر استفاده کرد.

واژگان کلیدی: آسپرین، سونوگرافی داپلر، پره اکلامپسی، شریان رحمی

Abstract:

Background: Prevention of preeclampsia is very important in reducing maternal and neonatal mortality and morbidity. The purpose of this study was to determine the effectiveness of aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies with abnormal findings at uterine artery in doppler ultrasound.

Materials and Methods: In this clinical trial study, women predisposed to preeclampsia at weeks of 11-15 gestation were evaluated by uterine artery doppler ultrasound and in the case of abnormal findings, they were randomly divided into two groups, experimental (n=50) and placebo (n=50) groups. The experimental group was received aspirin 80 mg/day at weeks of 14-16 gestation among women referred to KOSAR hospital of Ghazvin. Groups were followed up until delivery and pregnancy outcomes (e.g. incidence of preeclampsia). IUGR, preterm labour, 1st and 5th min, delivery type and birth weight were analyzed.

Results: The incidence of preeclampsia in experimental (aspirin) group and control group were 12%, 24%, respectively. In addition, No significant difference was seen between the two groups in the preeclampsia ($P=0.3$) type of delivery, birth weight and gestational age. **Conclusion:** Aspirin administration during 14-16 weeks of pregnancy can not decrease the incidence of preeclampsia in high-risk pregnancy with abnormal findings of uterine artery as a preventive measure.

Keywords: Aspirin, Doppler ultrasonography, Preeclampsia, Pregnancy outcome, Uterine artery

فصل اول

بیان مسئلہ

فصل اول بیان مسئله:

اختلالات فشار خون که در سیر حاملگی رخ میدهند بسیار شایع بوده و همراه با خونریزی و عفونت تریاد کشنده ای را در زنان باردار باعث میشود و مسئول عمده مرگ و میر مادران و جنین میباشند. (1)

پره اکلامپسی چه به تنهایی و چه به صورت افزوده شده بر روی هایپرتانسیون مزمن خطرناک ترین حالت محسوب میشود. (2)

پره اکلامپسی در واقع از شایع ترین اختلالات فشار خون در بارداری است که شیوع حدود 5 تا 10 درصد دارد و در کشورهای در حال توسعه حدود 16% مرگ های مادر در اثر اختلالات هایپرتانسیون رخ داده که این میزان از دو علت اصلی دیگر مرگ مادر که شامل خونریزی و سپسیس بوده بیشتر میباشد. (2)

تعریف:

پره اکلامپسی در واقع نوعی سندرم اختصاصی حاملگی است که میتواند تمام ارگانهای بدن را تحت تاثیر قرار داده و باعث عواقب طولانی مدت بر روی سیستم های بدن مادر از جمله سیستم قلبی عروقی میشود همچنین باعث عواقب بد بارداری از جمله زایمان زود رس، وزن کم هنگام تولد و افزایش ریسک سزارین میشود (1 و 3)

پره اکلامپسی به صورت فشار خون مساوی یا بالاتر از 140/90 میلیمتر جیوه و پروتئینوری بعد از هفته 20 حاملگی تعریف می شود.

پیدایش پروتئین اوری هنوز هم از معیارهای تشخیص عینی مهم برای این اختلال محسوب میشود که بصورت دفع ادراری 300 میلی گرم یا بیشتر در نمونه ادرار 24

ساعته یا پروتئینوری پایدار در حد 30 میلی گرم در نمونه های تصادفی ادرار (+1 در dipeptic) یا نسبت پروتئین به کراتینین 0.3 یا بیشتر در ادرار تعریف میشود. (1)

در واقع هرچه هایپر تانسینون یا پروتئین اوری شدیدتر باشد تشخیص پره اکلامپسی قطعی تر و بیماریهای نامطلوب آن محتمل تر خواهد بود. همچنین وجود یافته های آزمایشگاهی غیر طبیعی در تست های عملکرد کلیوی و کبدی و هماتولوژیک قطعیت تشخیص پره اکلامپسی را افزایش میدهد. همچنین تداوم علایم پیش درامد اکلامپسی مانند سردرد و درد اپیگاستر و تاری دید سبب افزایش قطعیت تشخیص میشود. (3)

پره اکلامپسی اغلب در زنان جوان و نخست زا روی میدهد و همچنین بروز آن به میزان زیادی تحت تاثیر نژاد، قومیت و استعداد ژنتیکی قرار دارد و عوامل محیطی، اجتماعی، اقتصادی و حتی فصلی میباشد. (3)

سایر عوامل خطر شامل چاقی مادر، چند قلویی، سن بالا و سابقه فشار خون بالا در حاملگی قبلی می باشند. (3)

در واقع احتمال پره اکلامپسی در حاملگی چند قلویی و در زنان چاق به مراتب بیشتر از حاملگی تک قلویی و زنان با وزن نرمال می باشد. (4)

در مطالعات مختلف دیده شده است پره اکلامپسی در 4 گروه بیشتر رخ میدهد: (5)

۱. زنانی که اولین بار با پرزهای کوریونی مواجه میشوند.
۲. زنانی که با تعداد بسیار زیاد پرزهای کوریونی مواجه میشوند.
۳. زنان با سابقه بیماری های کلیوی یا قلبی عروقی.
۴. زنانی که از نظر ژنتیکی در معرض ابتلا به هایپرتانسیون در دوران حاملگی قرار دارند.

نکته جالب توجه در پره اکلامپسی عدم لزوم وجود جنین در داخل رحم (EP) یا حتی وجود جنین میباشد. (حاملگی مولار) (5)

معیارهای پره اکلامپسی: (5)

پره اکلامپسی به دو نوع خفیف و شدید تقسیم میشود که بر اساس معیارهای زیر طبقه بندی میشود:

معیارهای پره اکلامپسی خفیف شامل:

۱. فشار خون مساوی یا بیش از 140 بعد از هفته 20 حاملگی.
۲. پروتیین اوری مساوی یا بیش از 300g در 24 ساعت یا 1+ در تست نواری ادرار

معیارهای شدید شامل:

۱. فشار خون مساوی یا بیش از 160/110 میلی متر جیوه
۲. پروتیین اوری در حد 2 گرم در 24 ساعت یا مساوی یا بیش از 2+ در تست نواری ادرار
۳. میزان کراتینین سرم بالای 1.2 گرم در غیاب افزایش قبلی
۴. تعداد پلاکت کمتر از 100000 عدد در میکرولیتر
۵. همولیز میکروآنژیوپاتیک (افزایش LDH)
۶. افزایش میزان ترنس آمینازهای سرم (ALT/AST)
۷. سردرد پایدار یا سایر اختلالات مغزی یا بینایی
۸. درد پایدار اپیگاستر

پاتوفیزیولوژی:

پاتوفیزیولوژی دقیق این بیماری مشخص نیست. اما شواهد جمع آوری شده نشان میدهد تغییرات پاتوفیزیولوژیک پنهان از لحظه لقاح شروع میشود و صرف نظر از اتیولوژی زمینه ساز آبشار حوادثی است که منجر به سندرم پره اکلامپسی میشود. این سندرم شامل مجموعه ای از اختلالات است که سبب آسیب آندوتلیوم عروقی همراه با اسپاسم عروقی، عواقب ایسکمیک و ترمبوتیک میشود و در نهایت سبب درگیری چند عضوی و پیدایش طیفی از ویژگیهای بالینی میشود که از عواقب اسپاسم عروقی، اختلال عملکرد اندوتلیال و ایسکمی هستند. (4)

مجموعه این حوادث منجر به تاثیرات مختلف در سیستم های بدن میشود. از جمله در سیستم قلبی عروقی باعث افزایش پس بار، تغلیظ خون ناشی از انقباض عروقی ژنرالیزه میشود. در سیستم انعقادی باعث کاهش تعدادی از فاکتور های انعقادی و کاهش پلاکت ها و حضور اشکال عجیب و غریب اریتروسیتها از جمله اسفروسیتوز و رتیکولوسیتوز میشود. (5)

نشان داده شده که یکی از عوامل مهم در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی عدم توازن بین تولید پروستاگلین و ترومبوکسان A2 میباشد. (3)

تصور بر این است که تعدادی از پروستاگلوئید ها در پاتوفیزیولوژی سندرو پره اکلامپسی نقش مهمی دارند. بخصوص کاهش سرعت پاسخ پرسور حداقل بطور نسبی ناشی از کاهش پاسخ دهی عروقی است که با واسطه ساخت پروستاگلاندین توسط آندوتلیوم صورت میگیرد. دیده شده در پره اکلامپسی میزان تولید پروستاگلین در آندوتلیوم کاهش پیدا میکند که این اثر ظاهرا با واسطه فوسفولیپاز A2 صورت میگیرد، همزمان ترشح ترومبوکسان A2 توسط پلاکت ها افزایش می یابد، در نتیجه نسبت پروستاگلین به ترومبوکسان A2 کاهش یافته و این روند به نفع افزایش حساسیت در برابر انفوزیون آنژیوتانسین 2، انقباض عروقی و در نتیجه افزایش مقاومت در برابر جریان خون می شود، مجموع این عوامل باعث افزایش فشار خون شریانی می شوند (3)

این درگیری عروقی منجر به عوارضی جدی و درگیری ارگانه‌های انتهایی بصورت نارسایی قلبی، ادم ریوی، درگیری کبدی و در نهایت سندرم HELLP میشود و با افت عملکرد کلیوی، درگیری مغزی، تشنج و حتی مرگ مادر همراه است. از طرفی به علت اشکال در خونرسانی جفتی-رحمی امکان محدودیت رشد داخل رحمی و مرگ داخل رحم جنین نیز وجود دارد. (1)

پیش بینی:

در حال حاضر هیچگونه تست غربالگری برای پره اکلامپسی وجود ندارد که قابل اعتماد، سریع و اقتصادی باشد. با وجود این ترکیبی از تست ها وجود دارد که ممکن است امید بخش باشد. (6)

هر چند روش کاملاً تایید شده ای برای شناسایی میزان وازواسپاسم وجود ندارد اما سونوگرافی داپلر به عنوان یک روش غیر تهاجمی، یک تست مناسب برای پیش بینی درگیری عروق رحمی و تغییرات پاتوفیزیولوژیک در سیرکولاسیون رحمی-جفتی(uteroplacental) است. (7)

از سالها قبل دیده شده که افزایش مقاومت در شریان رحمی که با سونوگرافی کالر داپلر رویت میشود با استعداد ابتلا به پره اکلامپسی و IUGR مرتبط میباشد. (8)

داپلر شریان رحمی در نقطه ای دیستال به محل تقاطع شریان رحمی با شریان ایلایک قبل از تقسیم شدن به شریان قوسی اندازه گیری میشود (8)

در حاملگی نرمال تا هفته 24 شریان رحمی در اثر تهاجم تروفوبلاستها به عروق اسپیرال تبدیل به شریان کم مقاومت میشود اما تهاجم نادرست تروفوبلاستیک به شریان مارپیچی سبب کاهش پرفیوژن جفتی و در نهایت افزایش مقاومت شریان رحمی میشود که با سونوگرافی داپلر مشخص میشود. (7)

در واقع افزایش مقاومت در برابر جریان خون سبب آشفته‌گی جریان خون و به وجود آمدن نوعی موج غیر طبیعی میشود. (7)

اندکس های داپلر و لوسیتومتری:

PI(Pulsatility Index)

RI(Resistance Index)

S/D (Systolic/Diastolic Ratio) میباشند که هر کدام بصورت زیر تعریف میشوند :

$$PI = PSV - EDV / TAMV$$

$$RI = PSV - EDV / PSV$$

که PSV (Post systolic velocity) ، EDV (end diastolic velocity) و

$TAMV$ (time average maximum velocity) میباشد(9)

جریان دیاستولیک پایین و انقباض شریان اسپیرال منجر به افزایش مقاومت شریان اسپیرال بعد از $ejection\ phase$ سیکل قلبی و در نتیجه ایجاد $notch$ در موج دیاستول میکند(9)

یافته های غیر طبیعی در سونوگرافی داپلر شریان رحمی شامل بریدگی 2 طرفه یا 1 طرفه در موج دیاستول یا افزایش شاخص مقاومت عروقی (Resistance index) یا افزایش شاخص ضربانی (Pulsatility index) می باشد.(10)

در مطالعات مختلف دیده شده افراد با RI بالاتر در هفته 11 تا 14 حاملگی مستعد ابتلا به پره اکلامپسی هستند(10)

وجود بریدگی دیاستولیک در امواج رحمی در سونوگرافی داپلر در 24 هفتگی بارداری احتمال خطر را در مورد ابتلا به پره اکلامپسی 68 برابر افزایش میدهد. (10)

همچنین دیده شده که داپلر غیر طبیعی پیشگویی کننده عوارض جنینی از جمله IUGR میباشد. دیده شده که Bilateral notch در شریان رحمی حساسیت 86% و ویژگی 83% در پیشگویی پره اکلامپسی دارد.

نکته جالب این است که داپلر غیر طبیعی در پیش گویی پره اکلامپسی شدید نسبت به خفیف کارایی بیشتری دارد و حساسیت حدود 75% در پیشگویی نوع شدید دارد.

پیشگیری:

راهکارهای متنوعی برای پیشگیری از پره اکلامپسی یا تعدیل شدت آن مورد بررسی قرار گرفته است. از جمله تغییرات تغذیه ای و مصرف مکمل های کلسیم و روغن ماهی، مصرف آنتی اکسیدانها مثل VITC و VITE و داروهای ضد ترومبوز مثل آسپرین و هپارین که هیچ کدام از این راهکارها مورد تایید قطعی قرار نگرفته است. (2)

آسپرین با دوز کم (50-150 میلی گرم) در روز دارویی است که در مطالعات مختلف به عنوان پیشگیری کننده یا تعدیل کننده شدت پره اکلامپسی مطرح شده است. در واقع آسپرین باعث مهار سنتز ترمبوکسان A2 میشود و از این طریق آسپرین باعث ابقای مقاومت در برابر آنژیوتانسین 2 میشود. (1)

آسپرین با کاهش ترمبوکسان A2 باعث جلوگیری از اسپاسم عروقی و اختلالات انعقادی که در روند پره اکلامپسی نقش دارند می شود (11)

اگر چه موفقیت های اولیه در کاهش بروز پره اکلامپسی با تجویز دوز پایین آسپرین در سرکوب ترمبوکسان A2 و برتری پروستاگلندین گزارش شده ولی در چند کار آزمایی بالینی بی اثر بودن آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی گزارش شده است (12-13) اما در برخی مطالعات مشخص شده که آسپرین پره اکلامپسی را 10 تا 20 درصد در زنان پر خطر کاهش می دهد (14-15)

درمان:

درمان قطعی پره اکلامپسی ختم بارداری میباشد که با توجه به شدت پره اکلامپسی باید برای آن تصمیم گیری شود.

با توجه به اهمیت فوق العاده پره اکلامپسی و خطرات آن درمرگ و میر مادران و نوزادان و وجود یافته های متناقض در مورد تاثیر یا عدم تاثیر آسپرین در زنان پر خطر و تناقض در زمان شروع دارو و کمبود تحقیقات در کشور بر آن شدیم تا تحقیقی جهت بررسی آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی را انجام دهیم.

اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):

هدف اصلی (General Objective):

بررسی تاثیر مصرف آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی در زنان ب ارداد با دایلر
غیرطبیعی شریان رحمی

۱. اهداف فرعی (Specific Objectives):

۱. مقایسه فراوانی پره اکلامپسی خفیف در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما
۲. مقایسه فراوانی پره اکلامپسی شدید در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما
۳. مقایسه فراوانی ختم زودرس بارداری در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما
۴. مقایسه میانگین سن ختم بارداری در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما
۵. مقایسه فراوانی نوع زایمان (طبیعی یا سزارین) در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما
۶. مقایسه میانگین وزن نوزادان در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما
۷. مقایسه فراوانی IUGR در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما

۸. مقایسه میانگین آپکار دقیقه 1 و 5 نوزادان در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی ربین دو گروه دریافت کننده آسپرین و گروه دریافت کننده دارونما

اهداف کاربردی (*Applied Objectives*):

تجویز آسپرین در زنان باردار با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در
پیشگیری از پره اکلامپسی موثر است

فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

۱. بین فراوانی بروز پره اکلامپسی در دو گروه زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی دریافت کننده آسپرین در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما تفاوت وجود دارد.
۲. بین فراوانی زایمان طبیعی نسبت به سزارین در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در دو گروه دریافت کننده آسپرین در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما تفاوت وجود دارد.
۳. بین فراوانی ختم زودرس حاملگی در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در گروه دریافت کننده آسپرین در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما تفاوت وجود دارد.
۴. بین فراوانی بروز وزن کم هنگام تولد در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در گروه دریافت کننده آسپرین در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما تفاوت وجود دارد.
۵. بین فراوانی بروز IUGR در زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در دو گروه دریافت کننده آسپرین در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما تفاوت وجود دارد.
۶. بین میانگین آپگار دقیقه 1 و 5 نوزادان زنان با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در گروه دریافت کننده آسپرین در مقایسه با گروه دریافت کننده تفاوت وجود دارد.

فصل دوم:

بررسی متون

فصل دوم بررسی متون:

مطالعه دیگری توسط Grobe و همکاران در سال 2000 بر روی 43 زن با احتمال بالای پره اکلامپسی و اختلالات رحمی جفتی انجام شد. معیارهای ورود در این مطالعه سابقه زایمان زودرس، سابقه هایپر تانسیون مزمن، سابقه پره اکلامپسی، سابقه نوزاد IUGR بود. این افراد به دو گروه مصرف آسپرین 80 میلیگرم روزانه و دارونما از هفته 18 تا پایان حاملگی قرار گرفتند و در طی این مدت تحت سونوگرافی سریال شریان رحمی و شریان ناف و مجرای وریدی قرار گرفتند. در این کار آزمایی دیده شد تجویز آسپرین در مقایسه با دارونما در طی 3 ماهه دوم و سوم حاملگی تاثیری بر وضعیت همودینامیک جفتی جنینی نداشته و باعث کاهش خطر پره اکلامپسی نشده است. ($P=0.4$) (16)

در مطالعه Harington و همکاران در سال 2000 که در لندن بر روی 216 خانم حامله مستعد به پره اکلامپسی بر اساس سونوگرافی داپلر در هفته 17 تا 23 انجام شد، افراد به دو گروه 113 نفر دریافت 100 میلیگرم آسپرین و 103 نفر دارونما تقسیم شدند و تا پایان بارداری دارو را مصرف کردند. در این مطالعه دیده شد که آسپرین تغییر قابل ملاحظه ای در انسیدانس پره اکلامپسی ایجاد نمی کند. شیوع پره اکلامپسی در گروه دریافت کننده آسپرین 6.5 درصد و در گروه دارونما 8.4 بود که تفاوت معناداری نداشت ($P=0.6$). این گروه مطالعه ای جهت شروع آسپرین در اوایل بارداری قبل از هفته 17 را پیشنهاد کردند. (17)

مطالعه ای توسط Parra و همکاران در سال 2003 انجام شد. 844 خانم باردار از سن حاملگی 22 تا 24 هفته با سونوگرافی کالرداپلر غیرطبیعی شریان رحمی در 2 گروه تحت درمان با آسپرین 150 میلی گرم در روز و دارونما قرار گرفتند. در این مطالعه کاهش معنی داری در میزان پره اکلامپسی ($P=0.6$)، IUGR ($P=0.4$) یا تولد قبل از هفته 34 حاملگی ($P=0.36$) دیده نشد. (18)

در مطالعه ی Atarod و همکاران در دانشگاه مازندران در سال 2003 که به صورت کارآزمایی دوسوکور انجام شد، 489 نفر از خانم های نخست زای و تک قلو بین هفته 13 تا 32 بارداری در مورد مصرف آسپرین یا پلا سبو با هم مقایسه شدند، 252 نفر در گروه آسپرین 75 میلیگرم روزانه و 237 نفر در گروه دارونما قرار گرفتند، در این مطالعه دیده شد که فراوانی پره اکلامپسی در گروه دریافت کننده آسپرین 3.37 درصد و در گروه دارونما 4.76 درصد بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.44$). همچنین در این مطالعه تفاوت معنی داری از نظر نوع زایمان ($P=0.36$)، وزن کم هنگام تولد ($P=0.2$) و آپگار پایین دقیقه 1 و 5 تولد وجود نداشت. (19)

در مطالعه Ebrashy و همکاران که در سال 2005 انجام شد 139 نفر با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی وارد مطالعه شدند و در یک گروه 74 نفر، آسپرین 80 میلیگرم روزانه از هفته 14 تا 16 بارداری دریافت کردند و در یک گروه 65 نفر بعنوان گروه کنترل قرار گرفتند. این افراد تا پایان بارداری دارو را مصرف کردند. در این مطالعه شیوع پره اکلامپسی در گروه آسپرین 35% و در گروه کنترل 62% بود که از نظر آماری اختلاف معناداری داشتند ($P=0.003$) ولی در مقایسه شیوع پره اکلامپسی شدید ($P=0.2$)، IUGR ($P=0.1$)، زایمان پره ترم ($P=0.08$) و نوع زایمان ($P=0.9$) تفاوت معناداری بین دو گروه دیده نشد (7)

مطالعه دیگری توسط Vainio و همکاران در سال 2002 انجام شد. یک کارآزمایی بالینی روی 86 زن پر خطر با داپلر غیر طبیعی بود. 43 زن روزانه 0.5 mg/kg آسپرین در هفته 12 تا 14 حاملگی دریافت میکردند و 43 زن در گروه دریافت کننده دارونما قرار داشتند. نتایج نشان داد استفاده از آسپرین باعث کاهش قابل ملاحظه و تفاوت معنی داری در بروز پره اکلامپسی در گروه دریافت کننده آسپرین شده است. در این مطالعه شیوع پره اکلامپسی در گروه دریافت آسپرین 11.6% در مقابل 37.2% در گروه دریافت دارونما بود ($P=0.001$) (20)

مطالعه ای توسط Mesdaghinia و همکاران در دانشگاه کاشان در سال 2011 بر روی 80 خانم با سونوگرافی داپلر غیرطبیعی شریان رحمی انجام شد. افراد با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در 2 گروه درمان با آسپرین و دارونما در هفته 12 تا 16 بارداری بررسی شدند. در این مطالعه دیده شد که خطر بروز پره اکلامپسی در گروه دریافت کننده دارونما 9 برابر بیشتر از گروه دریافت کننده آسپرین بود. در این مطالعه فقط 2.5% از افراد دریافت کننده آسپرین مبتلا به پره اکلامپسی شدند ولی در گروه دارونما شیوع پره اکلامپسی 22.5% بود ($P=0.007$) و نتیجه گیری شد که میتوان از آسپرین به عنوان روش پیشگیری از پره اکلامپسی استفاده کرد. (21)

در متا آنالیزی که توسط Leona و همکاران در سال 2014، بر روی 7 مطالعه کوهورت با مجموع 3066 نفر افراد پر خطر انجام شد، دیده شد مصرف روزانه 150 میلی گرم آسپرین قبل از هفته 16 میتواند باعث کاهش 10 برابری پره اکلامپسی در افراد پرخطر شود ($P=0.001$). (22)

در این متا آنالیز معیارهای خطر علاوه بر داپلر غیر طبیعی PAP-A پایین هم به عنوان ریسک فاکتور پره اکلامپسی در نظر گرفته شده بود.

فصل سوم:

روش اجرا

فصل سوم، روش اجرا:

در این کار آزمایی بالینی دو سوکور کلیه زنان بارداری با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی مراجعه کننده به درمانگاه پره ناتال بیمارستان کوثر در سال 1393 وارد مطالعه شده اند.

قبل از شروع مطالعه هدف از انجام آن برای تمامی خانم های باردار توضیح داده شد و رضایت آگاهانه از آنها اخذ گردید. نحوه تخصیص نمونه ها به این صورت بود که زنان باردار در سن حاملگی 11 تا 15 هفته شناسایی و سپس این افراد جهت بررسی سونوگرافیک به یک مرکز سونوگرافی خصوصی ارجاع شدند و توسط یک سونوگرافیکست با دستگاه سونوگرافی GE:voluson 730 expert و فرکانس 4-7 مگاهرتزی بررسی شدند. در صورت داشتن معیارهای غیر طبیعی در سونوگرافی داپلر به صورت بریدگی یک طرفه یا دو طرفه ی شریان رحمی یا افزایش مقاومت در شریان رحمی ($RI \geq 0.69$) افراد بر حسب انتخاب کارت های رنگی در یکی از دو گروه دریافت آسپرین یا دارونما که توسط کارخانه ی داروسازی کاملاً شبیه آسپرین ساخته شده بود قرار گرفتند. در ویزیت اول مشخصات دموگرافیک بیمار شامل سن، BMI، گراویدته بیمار و فشار خون اولیه در پرسشنامه ای که از قبل تهیه و مورد تایید اساتید مشاور و راهنما قرار گرفته بود، ثبت میشد.

در گروه مورد روزانه 80 میلیگرم آسپرین و در گروه کنترل روزانه یک عدد دارونما از هفته 14 تا 16 حاملگی دریافت کردند.

بیماران در هر دو گروه حداکثر تا هفته ی 37 بارداری دارو را مصرف نمودند.

بیماران تا هفته ی 28 بارداری هر دو هفته و از آن به بعد به صورت هفتگی طبق پروتکل فواصل ویزیت برای حاملگی های پر خطر معاینه و ویزیت شدند. در هر ویزیت وزن و فشار خون بیماران Fundal Height و FHR جنین بررسی، در مورد مصرف یا عدم مصرف دارو بررسی شدند.

در صورت عدم مصرف به هر دلیلی از جمله عدم رضایت بیمار از ادامه مشارکت یا وجود حساسیت نسبت به دارو از مطالعه خارج شدند و در صورت تداوم مصرف تشویق و توصیه به ادامه مصرف دارو میشدند.

در صورت بروز فشار خون بالای 140/90 میلیمتر جیوه، پروتئین راندوم ادرار بیش از 1+ یا پروتئینوری بیش از 300 میلی گرم در نمونه ادرار 24 ساعته بیمار تحت نظر گرفته میشد و در دو گروه پره اکلامپسی خفیف یا شدید بر اساس معیارهای ذکر شده قرار میگرفت و اقدامات لازم جهت ختم یا ادامه بارداری بر اساس تشخیص نوع پره اکلامپسی انجام میشد. در صورت شک به IUGR بیمار تحت سونوگرافی داپلر شریان نافی و مغزی میانی و مجرای وریدی جهت بررسی و تایید IUGR قرار گرفتند

کلیه افراد شرکت کننده تا زمان ختم بارداری تحت نظر بوده و از نظر عاقبت حاملگی شامل بروز و شدت پره اکلامپسی، IUGR، زایمان زودرس و نوع زایمان بررسی شدند. سن ختم بارداری توسط محقق، وزن و اپکار دقیقه 1 و 5 در موقع تولد نوزاد توسط عامل زایمان چک و در پرسشنامه ها ثبت گردید.

کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه رزیدنت زنان و عامل زایمان اطلاعی از نوع داروی مصرفی بیمار نداشتند.

معیارهای ورود:

خانم های باردار تک قلوبا سن حاملگی 11 تا 15 هفته با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی

معیارهای خروج:

افراد مبتلا به بیماریهای زمینه ای (قلب، کبدی، تیروئید و کلیوی)

Peptic ulcer

سابقه آسم و حساسیت با آسپرین

ختم بارداری قبل از 20 هفته به هر دلیلی

حجم نمونه:

با توجه به شیوع 16% پره اکلامپسی در کشور های در حال توسعه، حجم نمونه ی 100 نفر برای مطالعه بدست آمد.

اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون آماری t-student مورد مطالعه قرار گرفت. RR محاسبه شد و P کمتر از 5% معنی دار در نظر گرفته شد.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \cdot \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{d^2}$$

$$Z_{.05}=2$$

$$Z_{.1} = 1.28$$

$$D= 0.02$$

ملاحظات اخلاقی:

تمام جزئیات مطالعه برای بیماران توضیح داده شد. این مطالعه منطبق با قوانین شورای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین صورت گرفته و رضایت ضمنی و کتبی از تمامی بیماران اتخاذ شد. علاوه بر این هیچ گونه هزینه اضافی بر آنها تحمیل نشد و اطلاعات بیمار محرمانه و کدبندی شده ثبت و آنالیز شد.

محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها :

امکان عدم همکاری بیماران در پیگیری ها وجود دارد که سعی می شد با حذف این افراد و انتخاب افراد علاقه مند این محدودیت کاهش یابد..

جدول متغیر ها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن مادر	×		×				سن شناسنامه ای مطابق با سن واقعی	سال
BMI مادر	×		×				مجدور قد/وزن	
فشار خون سیستولیک مادر	×		×				فاز یک صدای کورتکوف که بعد از 5 دقیقه نشستن سمع میشود	میلی گرم جیوه
فشار خون دیاستولیک مادر	×		×				فاز پنج صدای کورتکوف که بعد از 5 دقیقه نشستن سمع میشود	میلی گرم جیوه
پره اکلامپسی	×				×		فشار خون مساوی یا بالاتر از 140/90 و پروتئینوری بعد از هفته 20 حاملگی	خفیف یا شدید
پروتئینوری		×	×				300 میلی گرم یا بیشتر در ادرار 24 ساعته یا پروتئینوری پایدار در حد 30 میلی گرم در نمونه راندوم	میلی گرم
وزن تولد		×	×				وزن اندازه گیری شده نوزاد هنگام تولد بر اساس ترازوی عقربه ای	کیلو گرم
آپگار دقیقه 1		×		×			آپگار دقیقه 1 بر اسا جدول 2-28 جدول ویلیامز	0-10
آپگار دقیقه 5		×		×			آپگار دقیقه 5 بر اسا جدول 2-28 جدول ویلیامز	0-10
IUGR		×			×		نوزادان دارای وزن کم هنگام تولد که نسبت به سن حاملگی کوچک هستند	وجود یا عدم وجود
نوع زایمان		×			×		نحوه زایمان که به صورت زایمان واژینال یا سزارین میباشند	
گروه مطالعه	×						گروه مورد مداخله	آسپرین / پلاسیبو

فصل چهارم:

یافته ها

فصل چهارم، یافته ها:

از مجموع 348 نفر خانم بارداری که جهت سونوگرافی ارجاع شده اند 106 نفر دارای سونوگرافی داپلر غیر طبیعی شریان رحمی بودند. از این تعداد 3 نفر به علت کاندید بودن سقط قانونی بعلت آنومالی جنینی و 3 نفر به علت IUFD شدن جنین در سن 16 هفتگی حاملگی، از مطالعه حذف شدند و 100 نفر در دو گروه مورد و شاهد بررسی شدند.

میانگین سنی در گروه مورد 25.7 ± 4.9 سال و در گروه کنترل 24.04 ± 4.3 سال بود، اختلاف معنا داری در دو گروه دیده نشد ($P=0.06$)

میانگین BMI در گروه مورد 25.22 ± 4.1 و در گروه کنترل 24 ± 2.8 بود. تفاوت معناداری در دو گروه دیده نشد ($P=0.3$)

در گروه آسپرین میانگین فشار خون سیستولیک اولیه 108 ± 8.09 میلیمتر جیوه بود، در گروه دارونما میانگین 109 ± 7.4 میلیمتر جیوه بود که اختلاف معناداری در دو گروه دیده نشد ($P=0.4$)

در گروه آسپرین میانگین فشار خون دیاستولیک اولیه 74 ± 6.3 میلیمتر جیوه و در گروه دارو نما 74 ± 6.6 میلیمتر جیوه بود که تفاوت معناداری در دو گروه نبود ($P=0.8$)

در گروه آسپرین 29 نفر گراوید 1، 15 نفر گراوید 2 و 6 نفر گراوید 3 بودند. در گروه دارونما 26 نفر گراوید 1، 19 نفر گراوید 2 و یک نفر گراوید 3 بودند، اختلاف معنا داری بین گراویدیه دو گروه دیده نشد ($P=0.8$)

در گروه مورد (مصرف کننده آسپرین) 6 نفر دچار پره اکلامپسی شدند. (12%) که از این تعداد 4 نفر پره اکلامپسی خفیف (8%) و 2 نفر مبتلا به پره اکلامپسی شدید شدند. (4.1%)

در گروه کنترل 12 نفر مبتلا به پره اکلامپسی شدند. (24%) که از این تعداد 7 نفر (14%) پره اکلامپسی خفیف و 5 نفر (10%) مبتلا به پره اکلامپسی شدید بودند.

هر چند در گروه مصرف آسپرین تعداد افراد مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به گروه مصرف دارونما کمتر بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمیباشد. ($p=0.3$)

در گروه مورد میزان زایمان پره ترم زیر 37 هفته، 5 مورد بود که از اینها 2 مورد زایمان 35 هفته (پره اکلامپسی)، یک مورد 32 هفته (PROM) و 2 مورد 36 هفته (1 مورد پره اکلامپسی و 1 مورد PROM) بود.

در گروه مصرف دارونما زایمان پره ترم 10 مورد بود. 1 مورد 32 هفته (پره اکلامپسی)، 5 مورد 36 هفته (1 مورد پره اکلامپسی و 2 مورد PROM و 2 مورد پره ترم لیبر)، 2 مورد 35 هفته (پره اکلامپسی) و 2 مورد 34 هفته (پره ترم لیبر).

هر چند زایمان پره ترم و ختم زودرس بارداری در گروه مصرف دارونما نسبت به گروه مصرف آسپرین بیشتر بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیست. ($p=0.6$)

میانگین سن ختم حاملگی در گروه مصرف آسپرین حدود 38 هفته و 6 روز ± 1.8 بود و در گروه کنترل 38 هفته و 4 روز ± 2.1 بود که تفاوت قابل توجهی با هم نداشتند. ($p=0.6$)

در گروه مورد 21 نفر سزارین شدند (42%) که از این تعداد 7 نفر بعلت پره اکلامپسی و 9 نفر بعلت سزارین تکراری و 5 نفر بصورت الکتیو سزارین شدند. 29 نفر (58%) زایمان آنها به صورت طبیعی بود. در گروه کنترل هم 21 نفر سزارین و 29 نفر هم زایمان طبیعی داشتند. در این گروه 4 نفر بعلت پره اکلامپسی، 8 نفر بعلت سزارین تکراری، 2 نفر بعلت دکولمان، 2 نفر دیسترس جنینی و 5 نفر بصورت الکتیو سزارین شدند. هر چند تعداد موارد سزارین در هر دو گروه یکسان بود ولی بر خلاف انتظار تعداد موارد سزارین بعلت پره اکلامپسی در گروه دارونما کمتر از گروه آسپرین بود.

میانگین وزن نوزادان در گروه مصرف آسپرین 3074 ± 384 گرم بود که 4 مورد از اینها (8%) کم وزن نسبت به سن حاملگی بودند (SGA) که یک نفر از نوزادان به وسیله سونوگرافی داپلر قبل از تولد با تشخیص IUGR به دنیا آمد.

میانگین وزن نوزادان در گروه مصرف دارونما 2875 ± 600 گرم بود که 11 نفر از اینها کم وزن نسبت به سن حاملگی بودند (SGA) که دو نفر از این نوزادان IUGR بودند.

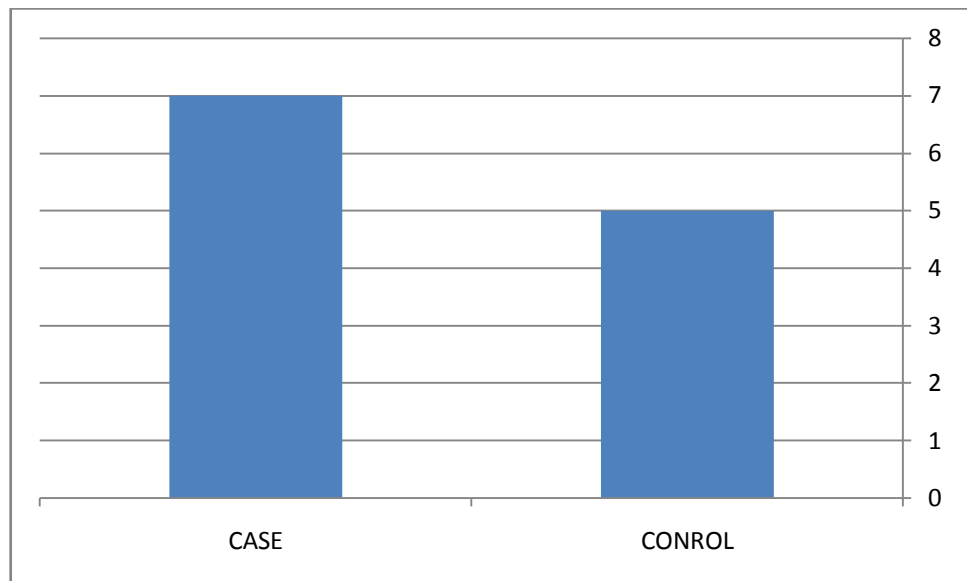
هر چند در گروه مصرف کننده ی آسپرین تعداد نوزادان با وزن کم برای تولد به مراتب کمتر از گروه دارونما بود و این تفاوت از نظر آماری معنی دار میباشد. ($p=0.05$)

ولی مقایسه ی فراوانی IUGR بین دو گروه معنی دار نمیشد. ($p=0.6$)

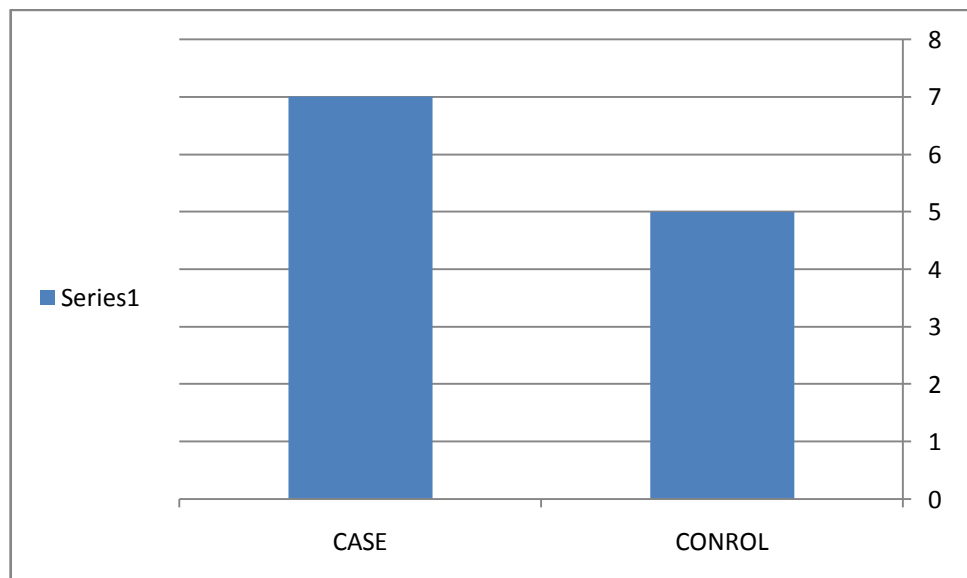
میانگین آپگار دقیقه ی یک در گروه مورد 8.9 ± 0.3 و در گروه کنترل هم 8.7 ± 0.5 بود. یک مورد آپگار 7 در گروه مورد دیده شد. در گروه کنترل 2 مورد آپگار 7 و سه مورد آپگار 8 دیده شد که از نظر آماری تفاوت معنی داری در آپگار دقیقه ی یک بین دو گروه دیده نشد. ($p=0.12$)

میانگین آپگار دقیقه 5 در گروه مورد 9.9 ± 0.1 بود و فقط یک نفر آپگار 8 داشت و در گروه کنترل میانگین آپگار دقیقه 5، 9.8 ± 0.5 بود که از این تعداد دو مورد آپگار 8 و دو مورد آپگار 9 دیده شد که تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. ($p=0.6$)

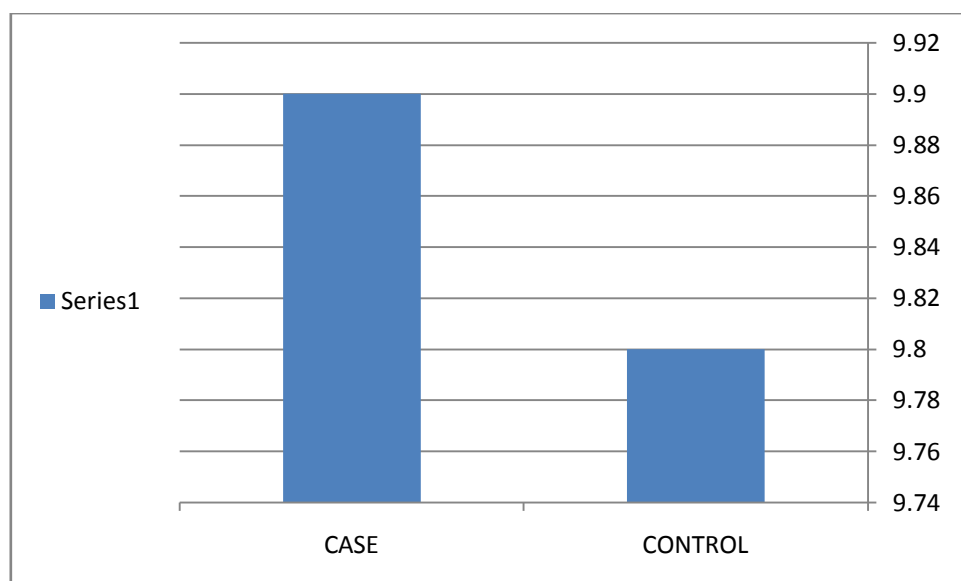
نمودارهای مقایسه ای:



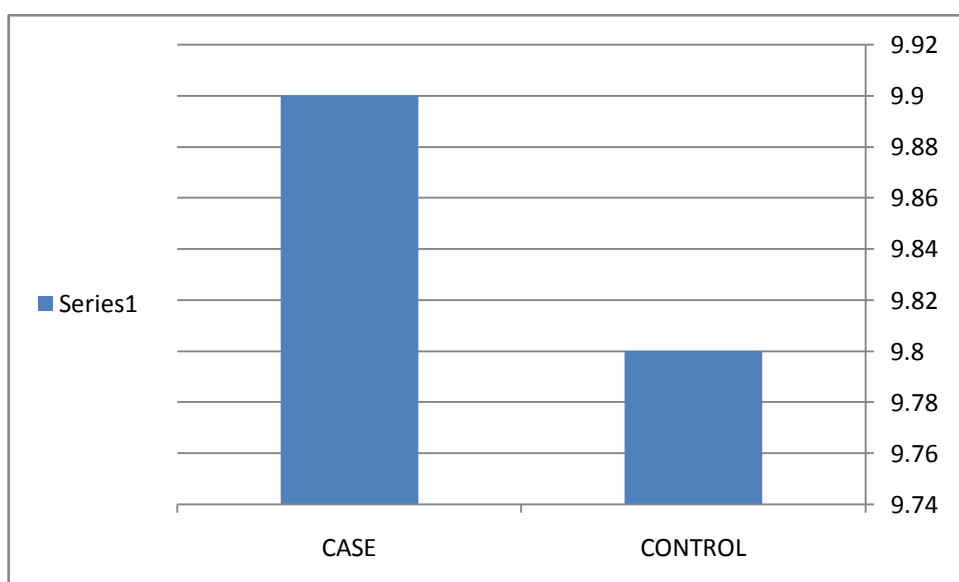
۱. نمودار میانگین سنی بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



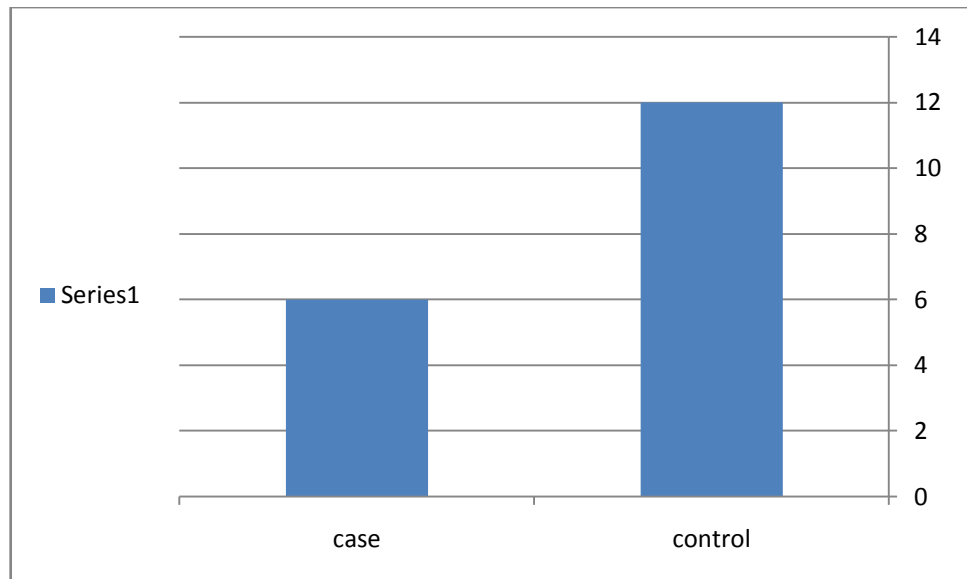
۲. نمودار میانگین BMI بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



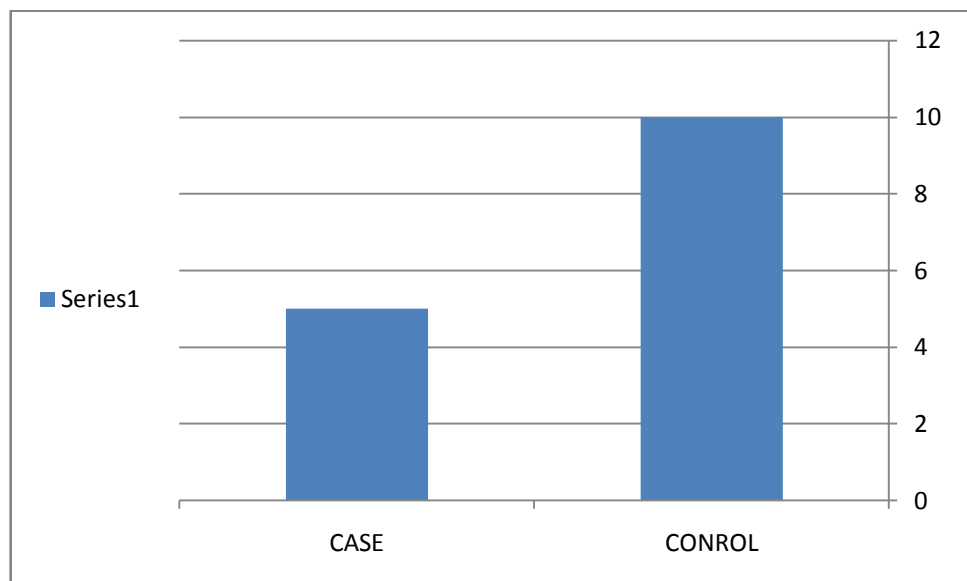
۳. نمودار مقایسه‌ی فشار خون سیستولیک اولیه بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



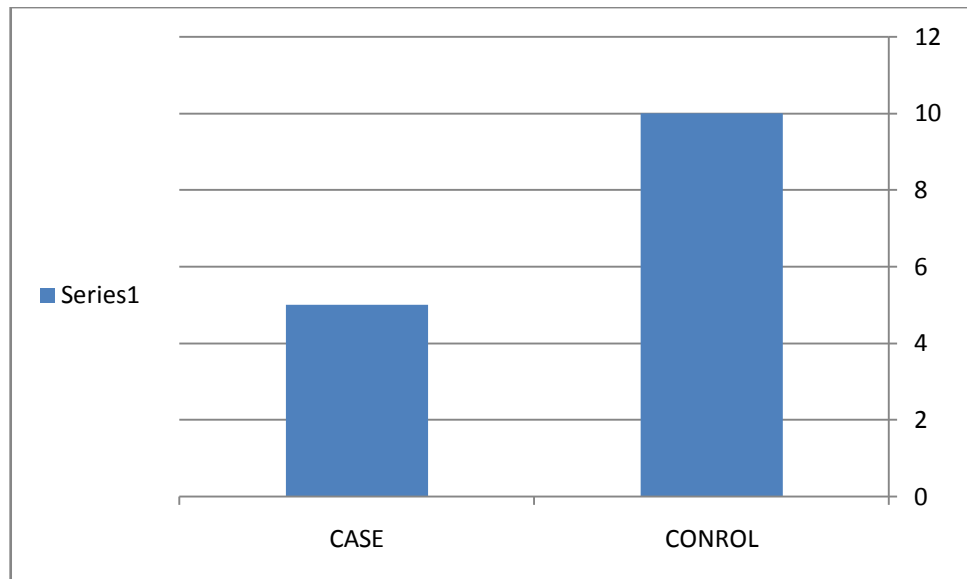
۴. نمودار مقایسه‌ی فشار خون دیاستولیک اولیه بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



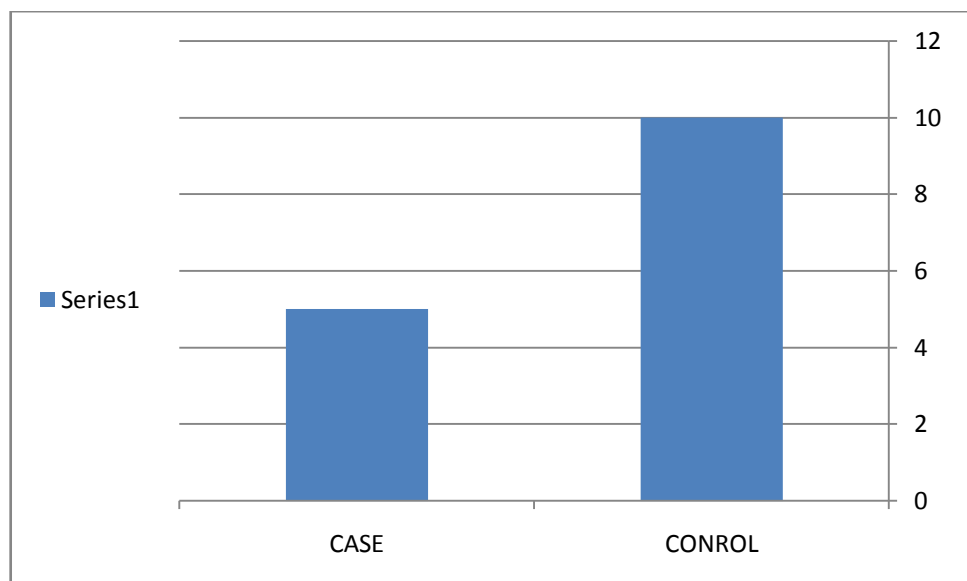
۵. نمودار مقایسه شیوع پره اکلامپسی بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



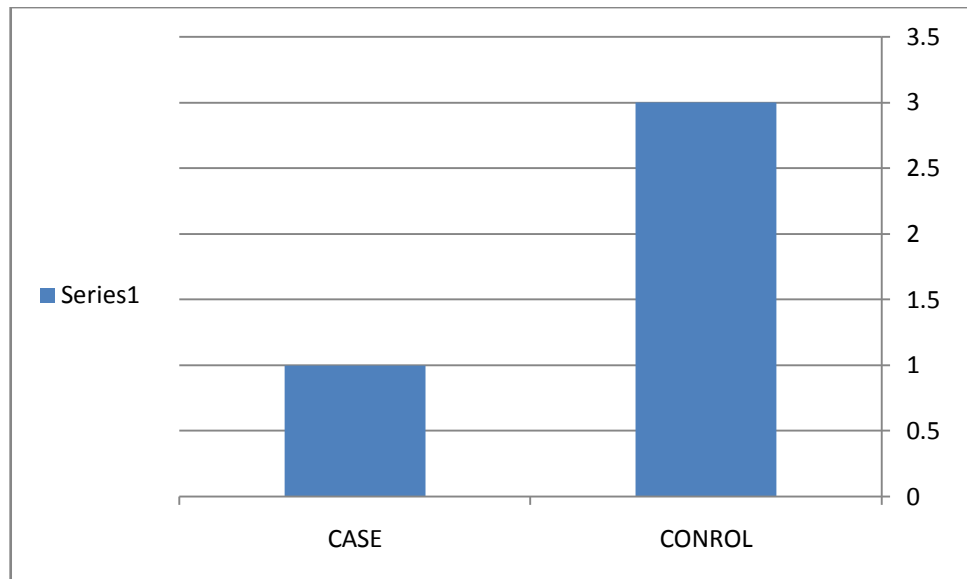
۶. نمودار مقایسه شیوع پره اکلامپسی خفیف بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



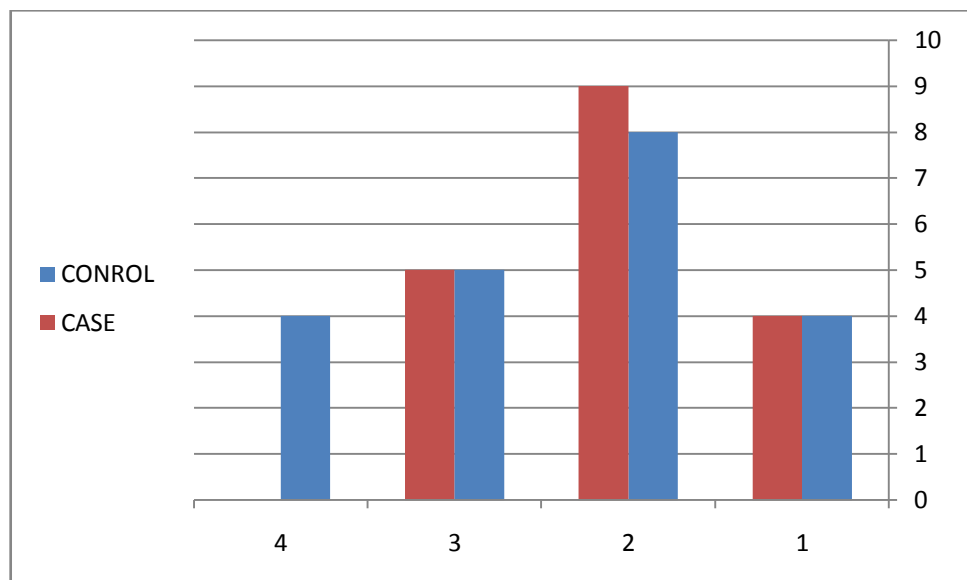
۷. نمودار مقایسه شیوع پره اکلامپسی شدید بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



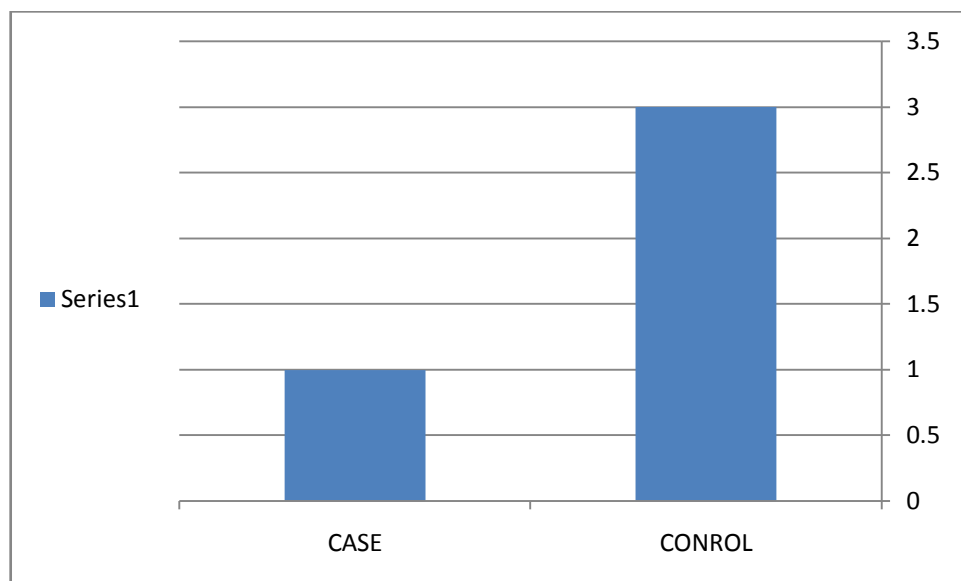
۸. نمودار مقایسه زایمان پره ترم زیر 37 هفته بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



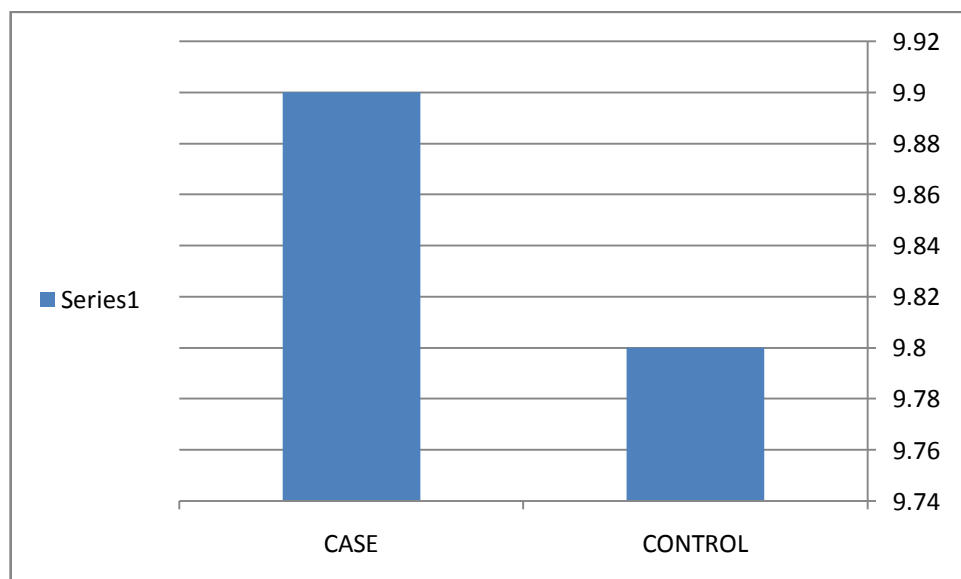
۹. نمودار مقایسه زایمان پره ترم پره اکلامپسی بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



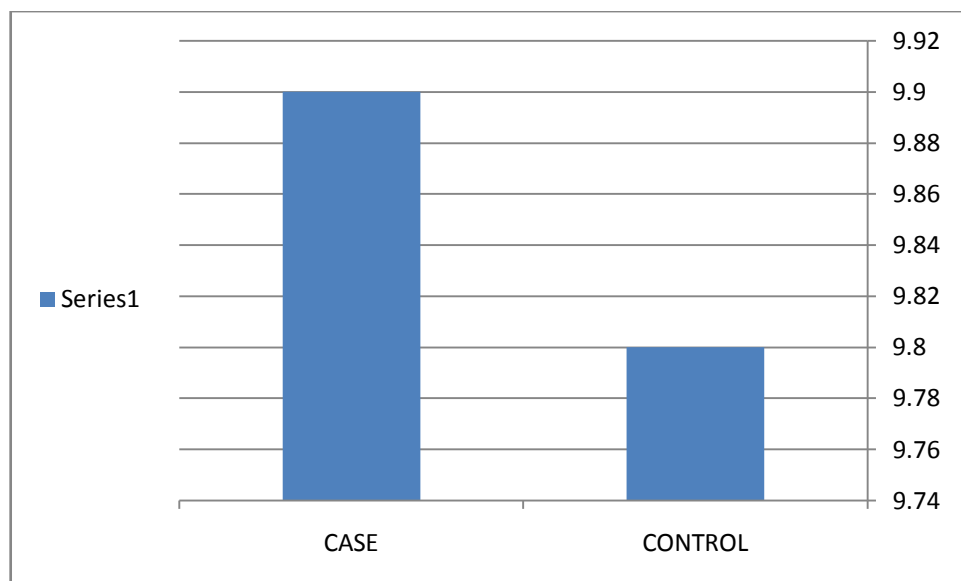
۱۰. مقایسه ی علل سزارین در دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما
(1= پره اکلامپسی، 2= سزارین تکراری، 3= الکتیو و 4= سایر موارد)



۱۱. نمودار مقایسه IUGR بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



۱۲. نمودار مقایسه آپگار دقیقه 1 بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما



۱۳. نمودار مقایسه آپگار دقیقه 5 بین دو گروه مصرف کننده آسپرین و دارونما

فصل پنجم

بحث

فصل پنجم، بحث:

یافته های مطالعه ی انجام شده نشان داد که در گروه مصرف کننده ی آسپرین 12% از افراد مبتلا به پره اکلامپسی در گروه دریافت دارونما 24% افراد مبتلا به پره اکلامپسی شدند.

هر چند در این مطالعه تعداد افراد مبتلا به پره اکلامپسی در گروه دریافت کننده ی دارونما حدود 2 برابر افراد مصرف کننده ی آسپرین بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمیباشد ($P=0.3$).

در واقع این مطالعه نشان داد که آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی در افراد با داپلر غیر طبیعی شریان رحمی نمیتواند موثر باشد در توافق با نتایج بدست آمده از مطالعه ی ما تحقیقی توسط هارینگتون و همکاران روی 216 خانم باردار که بر اساس یافته های سونوگرافی در هفته ی 17 تا 23 حاملگی در گروه زنان مستعد به پره اکلامپسی قرار گرفت، بودند، انجام شد.

نتایج نشان داد تفاوت معنی داری بین 2 گروه از نظر پره اکلامپسی، وزن کم هنگام تولد و نوع زایمان وجود نداشت. البته در این مطالعه آسپرین 100 میلیگرمی در سن بالاتری نسبت به مطالعه ی ما شروع شد و آنها پیشنهاد مطالعه ای جهت شروع آسپرین در سن حاملگی پایین تری را دادند.

ولی در مطالعه ی ما هم حتی با وجود مصرف آسپرین قبل از هفته ی 17 بارداری تفاوتی در نتایج بدست آمده نسبت به مطالعه ی هارینگتون دیده نشد.

در مطالعه ی گراب و همکاران که در سال 2000 بر روی 43 خانم باردار با احتمال بالای پره اکلامپسی و اختلالات رحمی جفتی انجام شد دیده شد تجویز آسپرین 80 میلیگرم از هفته 18 بارداری در مقایسه با دارونما در طی سه ماه ی دوم و سوم حاملگی تاثیری در وضعیت همودینامیک جنینی جفتی نداشت و باعث کاهش خطر پره اکلامپسی نشد.

در مطالعه‌ی پارا و همکاران، افراد در سن حاملگی 22 تا 24 هفته‌ی حاملگی با سونوگرافی داپلر غیر طبیعی در دو گروه دریافت آسپرین با دوز 150 میلی گرم روزانه و دریافت دارونما قرار گرفتند. هر چند در این مطالعه از دوز بالاتری از آسپرین استفاده شد، این مطالعه هم همانند مطالعه‌ی ما نتوانست تفاوت معنی داری را در 2 گروه از نظر پره اکلامپسی، زایمان زودرس و IUGR ثابت کند.

در مطالعه‌ی ابراشی و همکاران بر روی افراد با مصرف آسپرین 80 میلی‌گرم از هفته 14 تا 16 بارداری، هر چند تفاوت شیوع پره اکلامپسی بین دو گروه معنادار بود ولی تفاوت معناداری از نظر شیوع پره اکلامپسی شدید، وزن نوزاد، نوع زایمان و بروز زایمان زودرس در گروه مصرف آسپرین و کنترل دیده نشد.

در مطالعه‌ی عطارد و همکاران در دانشگاه مازندران در سال 2003، خانم‌های نخست زا و تک قلو بین هفته 13 تا 32 بارداری در مورد مصرف آسپرین 75 میلی‌گرم روزانه و دارونما با هم مقایسه شدند.

در مطالعه عطارد هم همانند مطالعه‌ی ما شیوع پره اکلامپسی در گروه دریافت دارونما هر چند بیشتر بود، ولی تفاوت معنی داری بین 2 گروه وجود نداشت. البته در مطالعه‌ی عطارد فقط خانم‌های نخست زا و تک قلو وارد مطالعه شدند، ولی در مطالعه‌ی ما محدودیتی در تعداد پاریته وجود نداشت.

مطالعه‌ی Vaino و همکاران که یک کارآزمایی بالینی روی 86 زن با داپلر غیر طبیعی شریان رحمی انجام شد و افراد 0.5 mg/kg آسپرین را از هفته 12 تا 14 بارداری دریافت کردند و با گروه دریافت کننده‌ی دارونما مقایسه شدند. در این مطالعه شیوع پره اکلامپسی در افراد مصرف کننده دارونما حدود 3 برابر افراد دریافت کننده‌ی آسپرین بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه در بروز پره اکلامپسی دیده شد.

شاید مصرف آسپرین در سن حاملگی زودتر در مطالعه ی Vaino نسبت به مطالعه ی ما دلیل این اختلاف باشد.

همچنین در این مطالعه دوز مصرفی آسپرین بر مبنای وزن بیمار بوده، حال آنکه در مطالعه ی ما از آسپرین به صورت 80 میلی گرمی استفاده شد.

از آنجا که روند پاتولوژیک پره اکلامپسی از همان ابتدای بارداری است و در مطالعات جدید تر دیده شده که تاثیر آسپرین بر مبنای سن حاملگی متغیر است، ممکن است شروع زودتر آسپرین بتواند جلوی این روند پاتولوژیک را بگیرد.

در مطالعه ی دیگری که توسط مصداقی نیا و همکارانش در دانشگاه کاشان در سال 89 انجام شد، افراد با داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در 2 گروه درمان با آسپرین و شاهد در هفته 12 تا 16 بارداری بررسی شدند.

در این مطالعه دیده شد که خطر بروز پره اکلامپسی در گروه شاهد 9 برابر بیشتر از گروه دریافت کننده ی آسپرین بود. در این مطالعه تنها 2.5% افراد دریافت کننده ی آسپرین مبتلا به پره اکلامپسی شدند.

در مطالعه ی مصداقی نیا نتیجه گیری شد که میتوان از آسپرین به عنوان روش پیشگیری از پره اکلامپسی استفاده کرد. (کاشان)

در این مطالعه بازه ی زمانی شروع آسپرین بیش از مطالعه ی ما بود و در واقع تعداد زیادی از افراد آسپرین را در سن حاملگی 12 هفته شروع کرده بودند که نسبت به مطالعه ی ما در سن حاملگی پایین تری بوده است و این خود شاید دلیلی جهت توجه نقش آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی باشد.

در متا آنالیزی که 2 مطالعه کوهورت با مجموع 3066 نفر افراد پر خطر بررسی شدند دیده شد مصرف روزانه ی 150 میلی گرم آسپرین قبل از هفته 16 میتواند باعث کاهش 10 برابری پره اکلامپسی در افراد پرخطر شود.

البته در مطالعه‌ی ما هم مصرف آسپرین قبل از هفته 16 شروع شده بود، ولی در این متا آنالیز علاوه بر تعداد افراد شرکت کننده‌ی بیشتر، دوز بالاتری از آسپرین هم مورد استفاده قرار گرفته است. علاوه بر این در این متا آنالیز افراد پر خطر علاوه بر داپلر غیر طبیعی شریان رحمی، PAP-A پایین هم داشتند.

به هر حال تناقض بین مطالعات و نتایج بدست آمده در کارایی آسپرین در جلوگیری از پره اکلامپسی وجود دارد که ممکن است ناشی از تفاوت در تعداد نمونه‌های مطالعات مختلف و تفاوت در سن حاملگی در شروع مصرف آسپرین باشد. همچنین تفاوت بین نحوه‌ی زایمان در گروه‌های مورد مطالعه علاوه بر پره اکلامپسی میتواند تحت تاثیر عوامل مختلف از جمله تمایل بیمار به نحوه‌ی زایمان باشد. اتیولوژی پره اکلامپسی کماکان در پرده‌ای از ابهام میباشد و عوامل بسیاری در بروز آن موثر شناخته شده است و چه بسا عوامل ناشناخته‌ای وجود دارد که به نظر میرسد مطالعات بیشتری در این زمینه میتواند با شناخت دقیق اتیولوژی و چگونگی ایجاد پره اکلامپسی توانایی پیشگیری از بروز این واقعه‌ی ناگوار بارداری را داشته باشد.

نتیجه گیری:

در این مطالعه دیده شد که آسپرین نمیتواند در پیشگیری از پره اکلامپسی موثر واقع شود. همچنین آسپرین در پیشگیری از بروز IUGR، زایمان پره ترم اثری نداشته و تفاوتی میان سن ختم حاملگی و آبگاری دقیقه 1 و 5 نوزادان در بین افراد دریافت کننده آسپرین نسبت به سایر افراد وجود ندارد. فقط تفاوت معناداری در شیوع SGA بین دو گروه در این مطالعه دیده شد. در مورد تاثیر آسپرین در کاهش ریسک سزارین نمیتوان بدرستی قضاوت کرد زیرا تعدادی از موارد سزارین بصورت الکتیو بوده و خود عامل مخدوش کننده ای در مطالعه ما میباشد.

پیشنهاداتی برای مطالعات بعدی:

- بررسی تاثیر آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی در افراد با PAP-A پایین.
- بررسی تاثیر تجویز آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی در افراد با داپلر غیر طبیعی شریان رحمی با حجم نمونه بیشتر
- بررسی نثر تجویز آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی از زمان مثبت شدن B-

HCG

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23th ed. New york: McGraw-Hill; 2010. p. 706-56.
2. BorghiC ,Esposti DD,Immordino V,et al;Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function and plasma narriuretic peptid concentration in pregnancy complicated by prreclampsia.Am J Obstet Gynecol183:140,200
3. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31(9): 818–26
4. [No authors listed]. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343 (8898): 619-29.
5. Worly LC,Hant MD,Cuningham FG; Advanced extrauterine pregnancy;diagnostic and thrapeuyc challenges.Am J Obstet Gynecol 198;297,2008
6. Lindheimer MD,Conrad K, Karumanchi SA;Renal physiology and disease in pregnancy;Seldin and Giebisch;physiology and pathophysiology. 4th ed.New York,Elsevir2008a,p233

7. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005; 46(5): 826–31.
8. Campbell, S., J.M.F. Pearce, G. Hackett, T. Cohen Overbeek and C.Hernandez, 1986. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: Early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.*, 68: 649-53.
9. Drobny, J, Chabada J, Chabadova J. Limitation of ultrasound diagnosis during pregnancy. *SAP* 2004, 255-261
10. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82(1): 78-83
11. Sibia BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-Dose Aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:551-7.
12. [No authors listed]. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet* 1993; 341(8842): 396-400.

13. [No authors listed]. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 39-47.
14. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. Health Technol Assess 2008; 12(6): iii-iv, 1-270.
15. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Ant platelet agents for preventing pre eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18(2): CD004659
16. Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebocontrolled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(1): 19–27.
17. Harrington K , Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(1): 13-8.
18. Yu CK¹, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH; Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery

Doppler at 23 weeks' gestation; See comment in PubMed Commons below Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Sep;22(3):233-9.

19. Atarod Z, Rahmanpour H, Hossein Zadeh M. Evaluation of the effect of low doses Aspirin in prevention of pre-eclampsia in primipara. J Mazandaran Univ Med Sci 2003; 13(39): 36-40. [in Persian]

20. Vainio M, Kujansuu E, Iso– Mustajurri M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. BJOG 2002; 109 (2): 161-7

21. Mesdaghinia E, Talari H, Abedzadeh M. Effect of aspirin for prevention of preeclampsia in women with abnormal ultrasonic findings in uterine artery. Kashan University of Medical Sciences Trauma Research Center. 2011; 15 (2): 98-104

22. Leona C. Poon and Kypros H. Nicolaides, Early Prediction of Preeclampsia, Obstetrics and Gynecology International Volume 2014 (2014), Article ID 297397, 11 pages